# UNIVERSITÉ DE PARIS VI

## U.E.R.

## BROUSSAIS — HOTEL-DIEU

Année **1973**

N° 138

# THESE

pour le

## DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'état)

Daniel BOEHM

né le 21 Novembre 1948 à Paris 14°

.....

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE: 1973

ETUDE DU SYNDROME D'ALPORT A PARTIR D'UN CAS

A EVOLUTION FAVORABLE

PRÉSIDENT : Madame CORRE-HURST PROFESSEUR

# UNIVERSITÉ DE PARIS VI

## U.E.R.

## BROUSSAIS — HOTEL-DIEU

Année 1973

N°

# THESE

pour le

## DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'état)

Daniel BOEHM

né le 21 Novembre 1948 à Paris 14°

.....

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE:

ETUDE DU SYNDROME D'ALPORT A PARTIR D'UN CAS

A EVOLUTION FAVORABLE

PRÉSIDENT : Madame CORRE-HURST PROFESSEUR

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543921_0160

A mes parents,

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Mr le Professeur Boltanski

qui a bien voulu m'inspirer le sujet de cette thèse,

en témoignage de ma respectueuse admiration.

A mes maîtres d'externat :

Mr le Docteur Callerot

Mr le Docteur Py

Mr le Professeur Poilleux

Mr le Docteur Rendu

Mr le Professeur Aboulker

PLAN

I - Introduction

II - Observation d'un cas de Syndrome d'Alport

III - Revue de la littérature

IV - Etude des signes cliniques du Syndrome d'Alport

V - Diagnostic

VI - Etude génétique

VII - Anatomie pathologique

VIII - Physiopathologie

IX - Conclusion

X - Bibliographie

# INTRODUCTION

Le Syndrome d'Alport est une affection héréditaire, relativement rare, qui associe une atteinte rénale à des malformations auditives et oculaires.

Nous nous proposons d'étudier cette maladie en l'illustrant par un cas que nous avons pu observer chez la fille. Malheureusement, cette enfant ayant été séparée de sa famille dès le plus jeune âge, il n'a pas été possible d'entreprendre une étude familiale qui aurait permis d'étayer le diagnostic en mettant en évidence le caractère héréditaire de la maladie. Cependant, les éléments cliniques associant les trois lésions caractéristiques sont suffisamment nets dans ce cas pour ne laisser aucun doute sur la nature de l'affection en cause.

Enfin, l'évolution particulièrement heureuse de cette observation, vient souligner un autre caractère fondamental du syndrome d'Alport, à savoir son évolution en général beaucoup plus favorable chez la fille que chez le garçon.

# OBSERVATION D'UN CAS DE SYNDROME D'ALPORT

Françoise F. est née le 10 mars 1957. Elle est hospitalisée 3 jours plus tard à l'hôpital St Vincent de Paul en raison de son poids qui n'est que de 2,650 Kgs.

L'examen révèle alors l'existence de malformations oculaires : Colobome de la paupière supérieure gauche et colobome cornéen gauche. L'examen ophtalmologique ne montre aucune autre anomalie. Le fond d'oeil est normal. L'examen général note une hypotrophie, un subictère physiologique. Il est par ailleurs normal.

L'enfant est de nouveau hospitalisée, à 18 mois, en Octobre 1958, où, à l'occasion des vaccinations, on découvre une albuminurie à 0,5 g/l avec hématurie. En dehors des malformations oculaires, on note une hernie ombilicale, un léger débord du foie et quelques adénopathies inguinales. L'état général est bon, le poids est de 10,400 Kgs, l'enfant marche, la tension artérielle est à 10,5/6. Une otite gauche survient au cours de l'hospitalisation. Divers examens complémentaires sont pratiqués :

- L'urographie intraveineuse est normale.
- L'albuminurie varie entre 0,3 et 1,1 g/l.

Autres examens :

- Compte d'Addis = 490 000 hématies/mn
  1 400 leucocytes/mn
- Urée = 0,40 g/l
- Numération globulaire : globules rouges :
  5 500 000
  globules blancs : 7 800
- Les cultures urinaires sont négatives
- La gorge ayant été un peu rouge, des prélèvements sont effectués. La recherche de streptocoques est négative.

La sortie est autorisée après une quinzaine de jours avec le diagnostic de glomérulonéphrite en voie de guérison. L'atteinte rénale a donc été reconnue grâce à un examen de dépistage systématique. Cette découverte précoce aura sans doute été hautement bénéfique, l'enfant devant par la suite être suivie régulièrement sur le plan rénal.

Ainsi, en avril 1959, de nouvelles explorations rénales sont entreprises à l'occasion d'une hospitalisation à St Vincent de Paul pour une rhinobronchite. La température atteint 39°. On note également une infection urinaire avec présence de bacilles Gram négatif et 40 000 leucocytes/mn au compte d'Addis. Il existe, d'autre part, une conjonctivite de l'oeil gauche.

L'urographie intra veineuse est toujours normale.

Examens biologiques :

- Albuminurie = 2,40 g/l
- Compte d'Addis = les hématies/mn varient entre 100 000 et 300 000
- Urée = 0,35 g/l
- Vitesse de sédimentation = 25/53
- Cholestérol = 2,14 g/l
- Lipides totaux = 8,35 g/l
- Protides = 70 g/l
- Numération globulaire : globules rouges : 4 200 000
  globules blancs : 10 400
- Electrophorèse = Elévation des $\alpha_1$ et $\alpha_2$ globulines
  Baisse des $\gamma$ globulines.

Des explorations plus approfondies sont également pratiquées :

- Une cystoscopie qui ne montre aucune cause vésicale d'hématurie
- Une biopsie rénale qui ne montre aucun signe de glomérulonéphrite.

En novembre 1960, à l'âge de 3 ans 1/2, Françoise est hospitalisée une nouvelle fois pour un bilan rénal.

- Albuminurie : 1 g/l
- Compte d'Addis : 300 000 hématies/mn
- L'électrophorèse est sensiblement normale
- On pratique une chromatographie des acides aminés qui est normale
- Les autres exmanes confirment les résultats antérieurs.

On note à cet âge un retard à la parole ; l'enfant prononce quelques mots, mais aucune phrase.

Une amygdalectomie est pratiquée en cours d'hospitalisation.

Par la suite, l'enfant est suivie régulièrement. La fonction rénale est surveillée. Elle ne se révèle que modérément perturbée et va en s'améliorant. La clearance de la créatinine est à 70 ml/mn en 1965 et à 90 ml/mn en 1972. La clearance de l'urée reste voisine de 50 ml/mn. La vitesse de sédimentation se stabilise à des chiffres voisins de 10/25. La puberté a évolué normalement. Actuellement, l'état général est excellent. Françoise, âgée aujourd'hui de 16 ans, ne présente plus d'hématurie et l'état rénal est proche de la normale. L'évolution est donc très favorable.

Cependant une hypoacousie bilatérale mais discrète est apparue progressivement au cours de l'enfance. Son association à l'atteinte rénale et aux malformations oculaires a permis de porter le diagnostic de Syndrome d'Alport, bien que les antécédents familiaux soient totalement inconnus.

## REVUE DE LA LITTERATURE

La première observation de nephropathie familiale est celle de Dickinson (16) en 1875, mais c'est en 1926, à la suite des travaux de Guthrie (25) et Hurst (32), qu'Alport (2) définit le syndrome qui porte désormais son nom : nephropathie-surdité neurogène familiale congénitale. L'étude porte sur une famille de 26 membres répartis sur 3 générations. La première génération et une partie de la deuxième a été étudiée par Guthrie qui décèle la présence d'hématurie d'abondance variable évoluant par poussées avec ou sans cause déclenchante évidente, parfois accompagnées de vomissements et de fièvre ; entre les poussées persiste une hématurie plus ou moins nette. Guthrie souligne la bénignité de cette affection qu'il appelle "hématurie idiopathique familiale héréditaire ou congénitale". La seconde partie de la deuxième génération et une partie de la troisième ont été étudiées par Hurst. Il constate que l'évolution de la maladie peut être sévère, aboutissant à l'urémie et à la mort. Il dénomme la maladie "néphrite hématurique héréditaire". La fin de la troisième génération a été étudiée par Alport qui insiste sur la fréquence des formes sévères aboutissant à la mort et sur l'association, chez de nombreux sujets d'un syndrome, jusque là non signalé, une surdité neurogène.

Sur les 26 membres étudiés, 7 hommes et 8 femmes moururent avant 20 ans. Alport signale que la surdité est associée à la nephropathie plus souvent chez les hommes que chez les femmes, et que l'affection est également plus sévère chez l'homme.

En 1951, Perkoff et collaborateurs (47) étudient 134 membres d'une famille de 232 personnes : 44 d'entre eux souffrent d'une atteinte rénale, 14 présentent une hypoacousie associée chez 9 d'entre eux à la néphrite. L'histologie après nécropsie a montré une pyélonephrite interstitielle diffuse avec infiltration inflammatoire, glomérules normaux et tubes dilatés et atrophiés. Le mode de transmission semble du type dominant partiellement lié au sexe : les hommes atteints ont tous reçu la tare de leur mère et l'ont transmise presque uniquement à leur fille (18 fois sur 20). En 1958, l'étude est complétée par l'examen de 71 autres membres de la famille : 23 d'entre eux sont porteurs d'une atteinte rénale isolée, 7 d'une atteinte rénale associée à l'hypoacousie. Les malades sont en grande partie des sujets très jeunes et la fréquence de la maladie est maxima jusqu'à 20 ans. Les signes cliniques sont peu nombreux. Dans la plupart des cas la maladie est asymptomatique. Sur le plan génétique, les auteurs concluent à une hérédité dominante de la tare rénale. En ce qui concerne la surdité, ils envisagent la possibilité d'un gène différent de la tare rénale, probablement récessif, partiellement lié au sexe.

Poli (49) en 1955, publie l'observation d'une famille de 92 membres dont 28 furent suivis individuellement. 8 sont morts de nephropathie dont 3 dans un tableau d'azotémie. Un malade avait une atrophie du rein. Une hypoacousie a été souvent remarquée. Elle était liée, selon Poli, en partie à une lésion de l'oreille interne et moyenne secondaire à une otite, en partie à une surdité nerveuse de neurolabyrinthose dégénérative comme l'audiométrie semblait le prouver. L'auteur discute les rapports de la nephropathie avec le rhumatisme articulaire aigu. En effet, dans 7 cas, il existait un rhumatisme articulaire aigu et dans 2 cas un rhumatisme articulaire aigu atténué. 12 sur 15 malades avaient un souffle mitral organique avec un electrocardiogramme normal. Au total, pour 15 sujets, Poli admet l'association d'une insuffisance rénale et d'une cardiopathie rhumatismale.

En 1954, Reyersbach et Butler (51) rapportent les observations de 4 familles. La première observation est celle d'une fille unique hématurique mais il n'existe aucune atteinte rénale dans la famille et il est donc difficile de parler de forme familiale dans ce cas. La deuxième observation concerne 3 filles, hématuriques toutes les trois et leur mère est albuminurique et hypertendue. La troisième observation concerne 2 frères dont l'hématurie a été découverte à l'âge de 6 mois et de 1 an et qui sont sourds tous les deux. Les 5 autres sujets étudiés dans la famille sont normaux. La qua-

trième observation est la plus importante : elle concerne une famille de 67 individus, répartis sur 4 générations parmi lesquels il y a 23 nephropathies, 14 surdités et 4 malformations oculaires. Le type de ces malformations n'est pas précisé mais elles sont toutes les 4 associées à la surdité. L'enquête génétique menée dans les deux dernières familles a montré que la tare réelle était dominante et transmise par les femmes, lesquelles étaient les moins sévèrement atteintes.

Sohar (62 et 63) publie en 1954 et en 1956 l'observation d'une famille émigrée d'Irak en Israël en 1950, qui comprend 14 membres formant deux générations. L'étude de 4 garçons de la deuxième génération est très intéressante. Ils ont en commun un développement staturo pondéral normal avec cependant des extrémités déliées et des doigts longs, un palais creux, et au point de vue rénal une albuminurie massive, un hématurie avec leucocyturie et cylindres granuleux, une clearance de l'urée un peu diminuée et une chute de la concentration uréïque urinaire. Les deux ainés présentent une légère hypertension artérielle, un souffle systolique de pointe. L'un d'eux présente également une hépatomégalie et une splénomégalie. Aucun ne présente de syndrome néphrotique, d'oedème ni de troubles des lipides. Toutes les urocultures sont négatives ; les urographies intraveineuses et les chromatographies des acides aminés urinaires sont normales chez

les quatre. Dans tous les cas, la surdité fut le premier signe noté, apparue vers 9 ou 10 ans et fut progressive. L'étude de cette tare auditive a été poussée dans les 4 cas : les otoscopies sont normales ; les mesures audiométriques montrent une perte de 70 à 80 décibels dans les fréquences allant de 1 000 à 8 000. Les examens oculaires ont permis de découvrir une légère myopie chez les 4 frères et, en outre, deux d'entre eux présentaient une cataracte postérieure congénitale et les deux autres une sphérophakie.

Naffah (44), en 1956, dans sa thèse inspirée par le Professeur Hamburger (26) publie le premier cas français de nephropathie hématurique familiale avec surdité. Etudiant 57 membres d'une même famille, 22 étaient porteurs d'une atteinte rénale et 4 d'une surdité congénitale associée. La nature de la nephropathie est difficile à préciser. Dans 2 cas, il pourrait s'agir d'un processus de nephrite interstitielle. La découverte, chez l'un des malades, d'images radiologiques évoquant la maladie kystique des pyramides, fait évoquer l'hypothèse d'une anomalie pyélocalicielle sur laquelle se grefferaient des lésions rénales secondaires. L'hérédité de la tare rénale serait du type dominant partiellement lié au sexe et le gène taré serait vraisemblablement localisé sur la partie homologue du chromosome X. L'hérédité de la tare auditive se transmettrait selon un mode récessif lié au sexe.

Ces caractères génétiques conduisent, selon les auteurs, à deux hypothèses : la première suppose un gène unique pléïotrope responsable des deux tares, la seconde suppose que les deux gènes tarés sont localisés sur le même chromosome.

En 1956, Sturtz et Burke (65) étudient une famille de 304 membres sur 4 générations. Les hommes avaient une hématurie, une albuminurie, une cylindrurie et une surdité nerveuse pour la plupart. L'évolution se faisait vers l'insuffisance rénale progressive et la mort survenait dans le jeune âge. Les femmes avaient une hématurie, une cylindrurie et plus rarement une surdité. La maladie était relativement bénigne chez elles, sauf pendant la grossesse quand une hypertension artérielle et des oedèmes apparaissaient.

Goldbloom (22), en 1957, rapporte l'observation d'une famille de 5 membres dont 4 sont porteurs d'une nephropathie hématurique, la mère et ses trois fils. Les parents sont israélites et non consanguins. Le père ne présente aucune atteinte rénale. La mère a une hématurie, une leucocyturie, une tension artérielle à 20/10. Son audiogramme est normal ainsi que l'examen ophtalmologique. Le premier fils, âgé de 18 ans, parait gravement atteint du point de vue rénal et présente de plus une surdité neurogène

et une cataracte antérieure bilatérale. Le deuxième fils est mort très jeune d'un syndrome intitulé encéphalomyélite, mais l'autopsie a permis de découvrir des lésions rénales : cortex très modifié du type pyélonephrite chronique avec abondants dépôts lipidiques interstitiels et macrophages remplis de graisse. Beaucoup de tubules dilatés. Glomérules normaux pour la plupart. Le troisième fils est mort d'urémie au cours de sa 10ème année. L'atteinte rénale avec hypertension s'était progressivement aggravée. Un audiogramme avait objectivé une surdité bilatérale de type nerveux avec chute de 50 décibels dans les fréquences de 4 000 à 8 000. L'examen histologique des reins est assez semblable au cas précédent.

Porge (50), en 1958, parmi 14 individus de la même famille sur 3 générations, détecte 11 nephropathies et 5 surdités neurogènes.

Hobolt (29), en 1963, parmi les 23 descendants d'une femme atteinte de surdité et de nephrite, rencontre 11 atteintes rénales et 2 atteintes auditives.

En 1964, Tiliakos (67) présente deux familles atteintes de Syndrome d'Alport. Dans la première, 10 des 26 membres sont malades. Dans la seconde 14 des 34 membres portent aussi le syndrome. Dans les deux cas, ce sont les femmes qui sont porteuses de la tare qui se transmet comme fac-

teur dominant partiellement lié au sexe.

Chaptal (14), en 1965, rapporte l'observation d'un garçon atteint d'abord de nephrose lipoïdique puis d'hématurie franche, et, en même temps, d'hypoacousie bilatérale de perception. L'examen oculaire à la lampe à fente révèle des dépôts rétrocernéens en fuseaux, le cristallin est intact. La biopsie rénale montre des infiltrats inflammatoires interstitiels. Le traitement cortisonique reste sans effet, l'enfant décède d'urémie à 9 ans. Les parents sont cousins germains;le père parait responsable de la maladie : il est hématurique et sourd. Le second cas étudié par Chaptal concerne un garçon de 5 ans d'une famille de 4 enfants : il souffre d'hématurie par poussées depuis l'âge de 2 ans, parfois d'infections urinaires. Une hypoacousie de perception se manifeste vers la 7ème année et s'aggrave de façon progressive. Les biopsies rénales mettent en évidence d'abord des lésions glomérulaires peu importantes et les tubules sont pour la plupart remplis d'hématies. Des foyers inflammatoires interstitiels et une hyalinose des glomérules apparaissent ensuite. Ici encore le père semble porteur de la tare. Il souffre de nephropathie chronique et d'hypoacousie ; la mère est normale.

Deux autres enfants sont atteints, l'un d'albuminurie sans hématurie, l'autre d'hypoacousie ; l'ainé seul, âgé de 14 ans est indemne.

Cassady (12), en 1965, étudie 476 personnes appartenant à 7 familles dont certaines souffrent d'atteinte rénale héréditaire et de surdité. Il constate que la maladie rénale peut prendre la forme d'une nephrite aigue ou chronique ou d'une pyélonephrite, et qu'elle parait plus grave chez l'homme surtout s'il est atteint de surdité précoce avant la 20ème année. Dans les cas où l'atteinte auditive ne se manifeste pas, l'évolution des lésions rénales semble plus lente et plus bénigne. Des otites moyennes affectent frequemment les malades ; la cataracte apparait surtout chez les sujets âgés. Les anomalies de réfraction sont plus fréquentes que dans une population normale.

En 1970, Beaudoing (5) rapporte un cas de Syndrome d'Alport. Dans la famille du malade deux collatéraux ont présenté une nephropathie grave, associée à la surdité chez un frère décédé à l'âge de 16 ans, isolée chez une soeur. La tare semble transmise par les femmes puisque la mère est hématurique et sourde, ainsi que la soeur de celle-ci.

En 1971, Schneegans (59) étudie la cas d'un garçon atteint de syndrome nephrotique à l'âge de 6 ans, évoluant par la suite vers une nephrite chronique urémigène avec hypertension. Une surdité survient 2 ans plus tard par coma urémique avec acidose métabolique.

# ETUDE DES SIGNES CLINIQUES DU SYNDROME D'ALPORT

## I - La Nephropathie

La découverte des signes rénaux est faite le plus souvent dans la deuxième enfance ou à l'âge adulte. Chez certains sujets, ils sont constatés dans les premières semaines ou les premiers mois de la vie. C'est le cas de notre observation.

L'hématurie est le signe le plus constant. A partir du moment où elle est découverte, elle semble permanente, microscopique ou macroscipique. Elle évolue par poussées, soit spontanées, soit provoquées par des infections surtout rhinopharyngées, par les efforts, par certains aliments, et chez la femme par les grossesses. Ces poussées hématuriques peuvent s'accompagner de fièvre légère, de lombalgies, de troubles mictionnels, de céphalées, de lipothymies, de vomissements. Leur durée est en moyenne de une à trois semaines et n'est pas influencée par les antibiotiques.

Une protéinurie accompagne souvent l'hématurie. Lorsqu'elle existe, c'est fréquemment elle qui fait découvrir la maladie. Son abondance est variable, en général

modérée. Rarement, elle peut entrer dans le cadre d'un syndrome nephrotique, soit d'emblée, soit secondairement. Chez la femme, elle peut apparaître ou être aggravée à l'occasion d'une grossesse, faisant alors courir le risque d'accidents gravidiques.

La leucocyturie et la pyurie sont également très fréquentes. Elles semblent être le plus souvent la conséquence d'une infection surajoutée. Les urocultures sont d'ailleurs souvent positives, bien que les résultats des bactériologies urinaires soient fréquemment discordants.

La cylindrurie enfin est un signe beaucoup plus inconstant.

Au point de vue radiologique, l'urographie intraveineuse est en général normale. Dilatations calicielles, reins doubles, lufidités urétérales ont pu cependant être rencontrés.

Les anomalies biologiques les plus souvent rencontrées sont l'augmentation du taux des alpha 2 globulines et la baisse des gamma globulines. Une anémie est fréquente, mais reste longtemps modérée. L'excrétion exagérée de certains acides aminés : proline, hydroxyproline, glycine a parfois été signalée. Les épreuves fonctionnelles rénales

s'altèrent à la phase terminale de la maladie.

L'évolution se caractérise par sa gravité chez l'homme avec issue fatale dans l'adolescence, rarement après 30 ans. Elle se fait vers un tableau de pyélonephrite ascendante, ou de glomérulonephrite chronique hypertensive aboutissant à l'insuffisance rénale avec urémie. Chez la femme, et notre observation en est un exemple, l'évolution est souvent plus favorable, permettant une survie prolongée.

II - La surdité

Il s'agit d'une surdité neurogène, le plus souvent bilatérale, due à une lésion de la huitième paire de nerfs craniens ou de l'organe de Corti. L'appareillage en est impossible. Sa gravité est variable, allant de la simpli hypoacousie à la destruction complète du nerf auditif. Elle s'observe beaucoup plus souvent chez les individus de sexe masculin et coexiste en général avec une atteinte rénale sévère. Il semble que son apparition précède celle des signes d'insuffisance rénale et qu'elle doive en faire redouter particulièrement l'éventualité. Néanmoins, la surdité peut coexister avec une atteinte rénale bénigne et peut aussi s'observer chez les sujets de sexe féminin. Elle peut

être absente même chez des sujets dont l'atteinte rénale est sévère. Parfois, elle peut être révélatrice de la maladie. Elle se traduit par une atteinte élective des hautes fréquences, ce qui explique qu'au début elle puisse passer inaperçue en l'absence d'audiogramme. Quant à son évolution, elle est différente selon les auteurs. Pour certains, elle n'évolue plus à partir du moment où elle est cliniquement évidente, alors que pour d'autres elle est progressive.

III - Les lésions oculaires

Elles concernent le plus souvent le cristallin. Il peut s'agir de modifications de sa forme :

- Lenticone antérieur ou postérieur : ectasie le plus souvent bilatérale et circonscrite du pôle antérieur ou postérieur du cristallin qui prend une forme conique.
- Sphérophakie : malformation congénitale rare qui aboutit à un cristallin de forme sphérique.

Il peut aussi s'agir de modifications de sa transparence :

- cataractes antérieures ou postérieures, qui chez certains malades ont une évolution très

rapide, obligeant à intervenir chirurgicalement dans l'enfance.

Les lésions peuvent également intéresser la cornée, dont la déformation en cône ou tératocône a été signalée. Les autres lésions décrites sont la myopie, des scotomes avec fond d'oeil ponctué, le décollement rétinien, les dégénérescences maculaires.

Enfin, rappelons le cas de notre observation : colobome de la paupière supérieure gauche avec colobome cornéen gauche.

IV - Autres lésions

Il s'agit de certaines lésions fréquemment associées au syndrome d'Alport :

- Lésions cardiaques faites le plus souvent d'atteinte mitrale : rétrécissement ou insuffisance.
- Troubles du développement : nanisme, débilité mentale.

## DIAGNOSTIC

Le diagnostic positif de la maladie repose sur l'association d'une nephropathie à une surdité de perception, et éventuellement à des malformations oculaires.

Lorsque le caractère familial de ces tares peut être démontré, il constitue un argument supplémentaire et décisif.

En ce qui concerne le diagnostic différentiel, la distinction peut être délicate avec une glomérulonephrite subaigue ou chronique streptococcique, lorsque l'hypoacousie est discrète ou absente et que manque l'atteinte oculaire. L'absence de signes biologiques témoins de l'invasion streptococcique et le caractère familial de la maladie, s'il est prouvé, suffiront le plus souvent au diagnostic.

## ETUDE GENETIQUE

### I - La tare rénale

Dans la plupart des publications, on retrouve un nombre de malades avoisinant 50 %, et la transmission se fait verticalement du père ou de la mère aux enfants, ce qui signe la dominance autosomique. Pourtant l'aspect clinique de la maladie et son évolution diffèrent grandement dans les deux sexes : l'homme atteint de nephropathie urémigène meurt jeune, souvent avant 30 ans. La femme, par contre, ne présente souvent qu'une albuminurie ou une hématurie latente et bénigne.

La première étude génétique très complète est celle de Perkoff (48) en 1958. Sur 202 sujets d'une même famille, 90 sont porteurs d'anomalies rénales, soit 44,5 %. En y ajoutant les malades porteurs de la tare et qui ne sont pas encore connus, parce que sans descendance, les auteurs pensent arriver à 101 sujets, soit 50 %. La tare rénale semble donc bien être mendélienne dominante. Une étude plus poussée suggère que cette dominance est liée au sexe. Le chromosome X semble être le vecteur. La localisation du gène taré sur le chromosome X permettrait une explication du pronostic plus favorable de l'affection chez la femme, par

l'existence chez cette dernière d'un gène modificateur localisé sur l'autre chromosome X. Dans la plupart des statistiques, les pères malades transmettent la tare presqu'exclusivement à leurs filles. Il est rare que des garçons malades aient des pères atteints. Dans les familles étudiées par Perkoff cependant on note les cas de deux garçons ayant reçu la tare de leur père. En fin de compte, le gène responsable serait situé sur la portion du chromosome X, homologue du chromosome Y, le crossing over d'une partie de l'X, porteur de la tare, avec l'Y, expliquant la présence du gène taré chez ces deux garçons.

Cependant, la possibilité du crossing over entre l'X et l'Y est contestée par certains auteurs. Dans cette hypothèse, comment expliquer la transmission d'un père à son fils ? Il faudrait alors éliminer la possibilité d'une tare liée au sexe, même partiellement, et envisager l'existence d'une tare autosomale influencée par le sexe, en dominance chez l'homme, en position récessive ou intermédiaire chez la femme (Chaptal (14).

II - La tare auditive

Le problème de la surdité est encore plus complexe. Elle est nettement plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Elle s'installe le plus souvent quand s'aggrave l'atteinte rénale, mais elle n'est pas nécessairement liée à celle-ci et peut apparaître isolément. D'où la possibilité d'un gène séparé, probablement récessif et partiellement lié au sexe.

III - Relations entre la tare rénale et la tare auditive

En 1970, Beaudoing (5) a tenté de faire une synthèse de l'ensemble des travaux connus en établissant une statistique sur 25 arbres généalogiques représentant 1 276 individus. 644 hommes et 632 femmes. L'auteur envisage d'abord l'hypothèse d'un gène unique pléïotrope dominant autosomal. L'ensemble des malades est égal à 522, soit 40,9 % du total, pourcentage qui présente avec celui attendu de 50 % en cas de dominance complète un écart hautement significatif, mais cela pourrait s'expliquer par le fait que la dominance est incomplète. D'autre part, parmi les malades, 233 sont des hommes, 289 des femmes. La différence est très

significative et conduit à éliminer cette première hypothèse d'un gène pléïotrope autosomal.

La deuxième hypothèse envisagée est celle d'un gène unique pléïotrope dominant, lié au sexe. Dans leur statistique, les auteurs comptent 284 femmes malades et 238 hommes malades. Le rapport femmes malades/hommes malades est donc peu différent de 1,2 alors que dans l'hypothèse envisagée il devrait tendre vers 2 au bout de n générations. L'auteur penche alors vers une troisième hypothèse, celle d'une polymérie. Certains faits paraissent y conduire, notamment la prédominance de néphrites dans le sexe féminin, et de la surdité dans le sexe masculin.

En conclusion, en l'état actuel des connaissances, l'explication la plus probable au problème génétique du Syndrome d'Alport est la suivante :

- Il s'agirait d'une polymérie, les 2 tares étant distinctes.
- La tare rénale serait dominante, portée par le segment du chromosome X ayant sont homologue sur l'Y avec possibilité de crossing over.
- La tare auditive serait récessive, liée au sexe, de pénétrance plus marquée chez l'homme.

## ANATOMIE PATHOLOGIQUE

### I - Aspect des lésions rénales

Perkoff et Stephens (47) ont rapporté plusieurs résultats d'autopsies et de biopsies chez des malades atteints de nephropathie hématurique héréditaire.

Sur trois autopsies, dans les deux premiers cas, le rein est petit, d'aspect contracté, présentant des zones de cicatrices, aucune anomalie anatomique. Microscopiquement, il existe une infiltration diffuse du cortex et de la médullaire avec exsudat inflammatoire. En dehors des zones cicatricielles, les glomérules ne montrent pas d'épaississement de la capsule de Bowman. La membrane basale est normale et il n'y a pas d'exsudat inflammatoire dans le tissu intercapillaire. Les tubes collecteurs dans les zones cicatricielles sont dilatés, avec épaississement de l'épithélium bordant et précipitation des protéines, hématies, leucocytes dans les lumières. L'anomalie la plus frappante est une infiltration lymphocytaire dans tout le tissu interstitiel. On trouve à la jonction certico-médullaire de nombreux petits abcès focaux. Le diagnostic est celui de pyélonephrite.
La troisième autopsie montre des reins présentant des granulations en surface. Des cicatrices corticales diffuses

alternent avec une atrophie des tubes contournés. On note des hémorragies tubulaires focales, des dépôts de gouttelettes hyalines et de lipides dans les cellules épithéliales, de larges plages de cellules spumeuses interstitielles contenant un lipide anisotropique. Il existe des glomérules schémiques avec croissants épithéliaux et hémorragies capsulaires. Le diagnostic est celui de glomérulonephrite chronique.

Les biopsies rapportées par Perkoff montrent en général un épaississement de la membrane basale et de la capsule de Bowman et quelques glomérules hyalinisés. Parfois, on note des hématies dans la lumière des tubes, une atrophie tubulaire, une fibrose interstitielle, des dépôts de lipides dans l'interstitium.

Les cas étudiés par Poli (49) révèlent de graves altérations glomérulaires, avec croissants dont une partie se fond dans les anses. Il existe une fibrose périglomérulaire importante ainsi qu'une inflammation interstitielle abondante avec des lymphocytes et des fibroblastes. Les tubes paraissent sclérosés, parfois dilatés, contenant des hématies et une substance acidophile amorphe. Les lésions prédominent sur la partie proximale du tube. La fibrose péritubulaire est maximum dansla branche descendante de l'anse de Henlé. De nombreux vaisseaux sont fibreux et obstrués.

Les autopsies effectuées chez deux malades de Goldbloom (22) montraient un cortex très modifié à type de pyélonephrite chronique avec d'abondants dépôts lipidiques interstitiels et des macrophages remplis de graisses. Beaucoup de tubules sont dilatés. La plupart des glomérules sont normaux, quelques-uns sont fibreux et hyalinisés. Chez un autre malade les reins sont d'une taille moitié de la normale avec des zones orangées à la surface. L'aspect histologique prédominant est celui d'une nephrite interstitielle chronique avec une fibrose et une infiltration de lymphocytes dans l'interstitium. Deux points retiennent l'attention : l'existence de cellules spumeuses en amas contenant du cholestérol et des phospho-lipides et des anomalies du glomérule avec formation de croissants, anomalies différentes de celles trouvées dans la nephrite interstitielle.

L'observation de Marie (41) en 1960 montre une diminution du nombre des glomérules visibles. Beaucoup d'entre eux sont hyalinisés. Ceux qui sont nettement visibles sont hypertrophiés et contiennent pour la plupart une intense prolifération épithéliale aboutissant à de véritables croissants. La capsule de Bowman est souvent très épaissie. Les tubes sont le siège de remaniements très

importants, tantôt très dilatés et contenant des cylindres, et tantôt bordés par des cellules épithéliales très claires et optiquement vides. La fibrose du tissu interstitiel est par endroit considérable ; celui-ci est souvent parsemé de cellules rondes. Les vaisseaux ont des parois épaissies et finement lamellaires.

En 1968, Bettez et Babaï (7) étudient des lésions rénales du syndrome d'Alport à partir de 8 biopsies et autopsies. En ce qui concerne les lésions glomérulaires, le nombre des glomérules est très diminué, certains montrent un aspect sensiblement normal et parfois un aspect foetal. Les bouquets glomérulaires sont fréquemment fibrosés et contractés. Les lésions les plus souvent rencontrées consistent dans une prolifération endothéliale, mésangiale et épithéliale avec formation de croissants, et un aspect pseudo-tubulaire au niveau de l'espace de Bowman.

Au niveau des tubules, les lésions hypertrophiques sont peu nombreuses et les tubes sont beaucoup plus souvent atrophiés. Il est fréquent de noter des globules rouges dans les tubes et dans les espaces de Bowman. Ceci constitue le substratum anatomique de l'hématurie. Les tubes collecteurs, comme les glomérules semblent diminués en nombre. Les lésions interstitielles consistent en des lésions de sclérose diffuse à tout le rein qui séparent les éléments tubulaires et glomérulaires et qui sont parsemées d'une

infiltration inflammatoire souvent abondante. Un des aspects les plus caractéristiques de la nephrite héréditaire avec surdité est la présence de cellules xanthélasmisées dans les tubes et dans le tissu interstitiel. Très fréquemment, un groupe de ces cellules xanthélasmisées s'entoure d'une mince membrane de type basal. La graisse s'échappe parfois dans le tissu interstitiel et siège alors au sein de foyers d'infiltration inflammatoire chronique. Parfois, ces cellules deviennent nécrotiques et il se forme alors des amas graisseux dans le tissu interstitiel. Cette graisse altérée peut se transformer en acides gras sur lesquels on décèle des sels de calcium.

Enfin, les lésions artérielles et artériolaires se comparent aux lésions que l'on trouve dans la pyélonephrite chronique et les autres nephrites interstitielles. Elles consistent en particulier en une fibrose intimale lamellaire.

En conclusion, la nephrite hématurique héréditaire se caractérise par une lésion assez spécifique. On y trouve des éléments de glomérulonephrite, de pyélonephrite, ou de nephrite interstitielle, sans qu'on puisse la classer dans l'une ou l'autre de ces entités.

La lésion est particulièrement reconnaissable par les points suivants :

- Elle est diffuse, superposable d'un champ à l'autre.
- Elle associe une gloméralite proliférative à une nephrite tubulo-interstitielle.
- Les glomérules sont peu nombreux. Il en existe toujours un certain nombre qui sont normaux. Certains sont parfois de type foetal, donc dystrophiques.
- Les tubes sont parfois dystrophiques, soit sous forme de canaux, soit de canalicules.
- Enfin, présence d'une grande quantité de cellules xanthélasmisées tubulo-interstitielles ou glomérulaires épithéliales. Ceci est particulièrement net au début de l'évolution.

## II - Aspect des lésions auditives

Les lésions anatomo-pathologiques de l'appareil auditif au cours du syndrome d'Alport ont rarement été l'objet d'une étude détaillée, probablement à cause de la rareté des cas et des difficultés techniques.

L'étude de Babaï et Bettez (7) concernant les lésions histologiques des oreilles internes chez deux malades décédés de syndrome d'Alport en 1966, est très intéressante à ce sujet.

Ces deux cas présentaient une baisse d'acuité auditive marquée. Les lésions sont localisées au niveau de l'organe de Corti dans les cellules ciliées et leurs cellules de soutien. Les lésions des cellules ciliées commencent probablement par un gonflement cytoplasmique et aboutissent à la disparition cellulaire, en passant par l'atrophie cellulaire, la disparition des cils et la pycnose nucléaire. Les cellules de soutien, d'abord tuméfiées, deviennent éventuellement atrophiques, sans cependant disparaître complètement. Les autres éléments de l'organe de Corti montrent une légère atrophie en fin d'évolution. Les lésions des cellules ganglionnaires des ganglions spinaux suivent les lésions dégénératives de l'organe de Corti et consistent en une atrophie, une pycnose et une disparition cellulaire qui se manifestent par une diminution de la population cellulaire des ganglions. Les fibres nerveuses des ganglions spinaux semblent être diminuées lorsqu'il existe des lésions très marquées au niveau de l'organe de Corti. Enfin, les auteurs notent l'ab-

sence de lésions au niveau de l'appareil vestibulaire.

L'étude de Fujita (69), en 1969, chez des sujets atteints de Syndrome d'Alport ne relève aucune modification de la cochlée pouvant expliquer la perte de l'audition. Un malade présentait cependant des formations globulaires au niveau des organes de Corti et de la couche granuleuse des maculas vestibulaires. La signification de cet aspect n'est pas élucidée, mais évoque la possibilité de modifications biochimiques portant sur le milieu liquide de l'oreille interne.

## PHYSIOPATHOLOGIE

Différents auteurs, et notamment Goldbloom (22), ont vu dans l'infection rénale ascendante l'origine de la maladie. Cette hypothèse repose essentiellement sur la fréquence des infections urinaires au cours du syndrome d'Alport et sur la précession des lésions interstitielles sur les lésions glomérulaires lors des biopsies rénales pratiquées. D'après Goldbloom, les sujets atteints de syndrome d'Alport présenteraient une susceptibilité particulière aux infections rénales. Il existerait une anomalie organique des vaisseaux sanguins ou lymphatiques du parenchyme rénal facilitant l'invasion bactérienne.

Pour Royer (55) et Marie (41), la lésion primaire serait glomérulaire d'origine inconnue. L'aspect histologique des parois tubulaires et des glomérules reste normal au début, mais les lumières des tubes regorgent de globules rouges issus de capillaires glomérulaires par diapédèse. Des altérations du tissu interstitiel à type d'infiltration cellulaire inflammatoire et de fibrose se manifestent plus ou moins rapidement, aboutissant à la sclérose glomérulaire.

L'hypothèse d'une atteinte du rein par la toxine du streptocoque hémolytique est rejetée par la plupart des auteurs. D'autre part, la recherche d'anticorps agissant contre le tissu rénal s'est toujours montrée négative.

Outre l'origine des lésions rénales, la principale question qui se pose est de savoir quels rapports pourraient unir les trois lésions su syndrome d'Alport : rénale, auditive et oculaire.

Certains suggèrent l'existence d'un facteur agissant in utéro pour léser en même temps le rein, l'appareil auditif et l'oeil. D'autres envisagent l'action d'une substance toxique analogue à la streptomycine ou à la polymyxine, attaquant à la fois le rein, l'oreille et l'oeil.

Récemment, Beaudoing (5) évoque la responsabilité d'un déficit enzymatique, d'une erreur innée du métabolisme sous contrôle génétique ; ce déficit, dans un système enzymatique commun au territoire rénal, auditif et oculaire, conduirait à l'accumulation de produits métaboliques toxiques, d'où une atteinte progressive des territoires impliqués.

Schneegans (59), en 1971, rapporte une constatation qui semble corroborer cette hypothèse : l'examen au microscope électronique des reins d'un malade atteint de syndrome d'Alport révèle en effet la présence dans l'ergastroplasme des cellules endothéliales capillaires, d'une substance protéïque, peut-être toxique ou antigénique, ce qui pourrait expliquer l'atteinte rénale.

## CONCLUSION

A l'occasion d'une observation d'un cas de syndrome d'Alport chez la fille, nous avons résumé ce que nous ont apporté nos lectures concernant ce syndrome.

Il se caractérise par des lésions rénales à type de glomérulite et de nephrite tubulo-interstitielle, des lésions auditives par atteinte de l'organe de Corti essentiellement et des lésions oculaires de type variable.

De nombreuses inconnues persistent encore. L'origine génétique semble sous la dépendance de deux tares distinctes, l'une rénale dominante, l'autre auditive récessive, toutes deux liées au sexe. Plus mystérieux encore reste le mécanisme physiopathologique par lequel s'exprime ce contrôle génétique. Il semble actuellement que l'hypothèse de modifications biochimiques déterminées par un déficit enzymatique commun aux différents territoires atteints, soit la plus vraisemblable.

D'autre part, une des principales caractéristiques de ce syndrome est son évolution très différente selon le sexe : Grave, avec issue fatale en général avant 30 ans chez le garçon, elle se fait souvent dans un sens favorable chez la fille, comme l'illustre le cas que nous avons observé. Dans celui-ci, non seulement l'état urinaire ne s'aggrave pas, mais les hématuries ont pratiquement disparu et les épreuves rénales restent favorables. Le développement corporel s'est fait de façon normale, croissance staturale et pondérale sont normales, et la puberté a évolué dans les meilleures conditions.

Finalement, tout en considérant qu'il existe un certain degré de fragilité rénale, il ne subsiste au point de vue pratique, qu'une hypoacousie compatible avec une vie normale et surtout un colobome de l'oeil gauche qui préoccupe beaucoup l'intéressée au point de vue esthétique. Il est d'ailleurs question de confier cette jeune fille à un chirurgien esthéticien.

## BIBLIOGRAPHIE

1. - AITKIN
Congenital hereditary and family haematuria
Lancet, 1909, 44 4

2. - ALPORT A.C.
Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis
British Medical Journal 1927, 1, 504

3. - ARENBERG I.K.
Alport's Syndrome : Heraditary Nephropathy neurosensory hearing loss, and ocular abnormalities
Univ. Mich. Med. Cent. 1967, J 33, 278

4. - ATTLEE W.H.W.
Three cases of recurrent haematuria occuring in one family
St Bartholomew Hospital Journal 1901, 9, 41

5. - BEAUDOING, GACHON, GILBERT, DIETERLEN, BARTOLO
Le syndrome d'Alport. Etude clinique et génétique
Annales de Pédiatrie. 1970, 16, 271

6. - BENSON A.H.
Nephritis of obscure origin in several children of one family
Lancet, 1893, 588

7. - BETTEZ P., BABAI F.
Lésions rénales du syndrome d'Alport.
Annales d'anatomie pathologique (Paris) 1968, 3, 13, 277

8. - BLUM V.
Hématurie essentielle familiale. Ses rapports avec la maladie d'Osler.
Med. Klin. 1936, 32, 1254

9. - BOUCHET M., PAQUELIN
Syndrome de nephropathie avec surdité
Annales d'ORL, 1956, 895

10. - BRAUN F.C., BAYER J.F.
Familial nephrosis associated with deafness and congenital urinary tract anomalies in siblings
Journal Pediat. 1962, 60, n° 1, 33

11. - CAMPBELL J.L.
Telangiectasie hemorragique héréditaire cause d'hématurie
Journal Urologie 1949, 62, 80

12. - CASSADY, BROWN, COHEN, MARIA
Hereditary renal dysfunction and deafness
Pediatrics, 1965, 35, n° 6, 967

13. - CASTAIGNE J.
La débilité rénale
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 1903, 20, 1389

14. - CHAPTAL, JEAN, PAGES, BONNET
Nephropathie hématurique familiale avec surdité
Pédiatrie, 1965, 20, 649

15. - COHEN, CASSADY, HANNA
A genetic study of hereditary renal dysfunction with associated nerve deafness
American Journal Human genetics 1961, 13, n° 4, 379

16. - DICKINSON W.H.
Diseases of the kidney and urinary derangement
London Longmenns breen, 1875, Vol. 1, 379

17. - DOCKHORN R.J.
Hereditary nephropathy without deafness
American Journal Dis. Child. 1967, 114, n° 2, 135

18. - EASON, SMITH, BUCHANAN
Hereditary and familial nephritis
Lancet, 1924, 2, 639

19. - EICHORST
Lehrbuch der speziellen pathologie und therapie
Wien med. Press 1884

20. - FOGGIE W.E.
Telangiectasie hémorragique héréditaire avec hématuries récidivantes
Edimbourg Med. Journal 1928, 35, 281

21. - GOBIN, PORGE, MARECHAL
Nephropathies familiales avec surdité
Journal de Med. et Chir. pratiq. 1958, 129, 1077

22. - GOLDBLOOM, FRASER, WAUGH, ARONOVITCH, WIGLESWORTH
Hereditary renal disease associated with nerve deafness and ocular lesions.
Pediatrics 1957, 20, 241

23. - GRAHAM J.B.
Hereditary chronic disease and alternative to partial sex. Linkage in the Utah Kindred
American Journal Human. Genet. 1959, 11, 333

24. - GREGG J.B., BECKER J.J.
Concomitant progressive deafness, chronic nephritis and ocular lens disease
Arch. Ophthal. 1963, 69, 293

25. - GUTHRIE L.G.
Idiopathic or congenital hereditary and familial haematuria
Lancet, 1902, 1, 1243

26. - HAMBURGER, CROSNIER, LISSAC, NAFFAH
Sur un syndrome familial de nephropathie avec surdité.
Journal d'urologie 1956, 62, n° 3, 113

27. - HANSON, FARBER, ARMSTRONG
Distal Muscle wasting, nephritis and deafness
Neurology, 1970, 20, n° 5

28. - HELLENDALL
Hereditäre schrumpfniere im frühen kindesalter
Arch. f. Kinderh. 1897, 22, 61

29. - HOBOLT N.
Hereditary nephropathy with hematuria
Acta Paediat (Uppsala) 1963, 52, 581

30. - HOOFT, VAN ACKER, VERBEECK
Hematurie familiale
Acta Paediat. belg. 1963, 17, n° 4, 201

31. - HOOFT, VAN DAMME, VAN ACKER
Malformations de l'oreille externe et anomalies de l'appareil urinaire
Acta paediat. belg. 1965, 19, n° 6, 371

32. - HURST A.F.
Hereditary familial congenital hemorragic nephritis occuring in sexteen individuals in three generations.
Guy's Hosp. Rep. 1923, 73, 368

33. - JARRIAU P.
Nephropathie hématurique chronique familiale avec surdité
Arch. franç. pédiatrie, 1965, 22, n° 9, 1128

34. - JOHNSEN
The hereditary of perceptive deafness
Acta otolaryngologica, 1952, 42, 539

35. - JOHNSON W.J., HAGAN P.J.
Hereditary nephropathy and loss of hearing
Arch. Otolaryng. 1965, 82, 166

36. - JUNOD J.P.
Les nephropathies héréditaires avec atteinte oculaire et auditive
Actualités nephrologiques de l'hôpital Necker 1963
Flammarion éditeur, Paris

37. - KIDD J.
Inheritance of Bright's disease of Kidney
Practitioner 1882, 29, 104

38. - KLOTZ R.E.
Congenital hereditary kidney disease and hearing loss. A case history
Arch. Otolaryng. 1959, 69, 560

39. - LOKEN, HANSEN, HALVORSEN, JOLSTER
Hereditary renal dysplasia and blindness
Acta paediat. (Stockholm) 1961, 50, 177

40. - MAC CONVILLE, WUST, MAC ADAMS
Familial and non familial benign hematuria
J. Pediat. 1966, 69, 209

41. - MARIE, ROYER, HABIB, MATHIE
La nephropathie hématurique héréditaire avec surdité.
Annales de Pédiatrie 1960, 9, 552

42. - MEIGS A.V.
Clinical observations on albuminuria based upon study of 62 cases senn in private practice
Tr. Coll. Physicians Philadelphia 1883, 6, 163

43. - MORIN, GRAVELEAU, SCHIMMEL, GREMY
Nephropathie hématurique familiale
Semaine des Hôpitaux Paris 1958, 34, 907

44. - NAFFAH J.
Sur un syndrome familial de nephropathie avec surdité
Thèse, Paris, 1965, n° 1

45. - OPITZ, STILES, WISE, RACE
The genetics of angiokeratoma corporis diffusum and its linkage relations with Xg locus
American Journal Human Genet. 1965, 17, 325

46. - PEL P.K.
Die Erblichkeit der chronischen nephritis
Stochr. f. Klin. Med. 1899, 38, 127

47. - PERKOFF, STEPHENS, DOLOWITZ, TYLER
Clinical study of hereditary interstitial pyeloniphritis
Arch. intern. Med. 1951, 88, 191

48. - PERKOFF, NUGENT, DOLOWITZ, STEPHENS, CARNES, TYLER
A follow-up study of hereditary chronic nephritis
Arch. intern. Med. 1958, 102, 733

49. - POLI M.
Nephropathies médicales bilatérales familiales à évolution chronique
Helv. med. Acta 1955, 22, 109

50. - PORGE J.F.
Nephropathie familiale avec surdité
Soc. Med. Paris, séance du 28-2-1958

51. - REYERSBACH, BUTLER
Congenital hereditary hematuria
New Engl. J. Med. 1954, 251, 377

52. - REYERSBACH, BUTLER
Case records of the Massachussetts Gen. Hosp.
New Engl. J. Med. 1957, 257, 1231

53. - RINKOFF, STERN, SCHUMER
Familial nephritis : report of cases and review of litterature
J.A.M.A. 1939, 113, 661

54. - ROBIN, GARDNER, LEVINE
Hereditary factors in chronic Bright's disease
Trans. Ass. Amer. Phy. 1957, 70, 140

55. - ROYER P., FREZAL J.
Les nephropathies héréditaires
Journal Urol. Nephrol. 1965, 71, n° 9, 693

56. - ROYER P., FREZAL J., BOIS, FEINGOLD
Les nephropathies héréditaires
Arch. franç. Pédiat. 1970, 27, n° 3, 293

57. - RUSSEL E.P., SMITH N.J.
Hereditary hematuria
Dis. Child, 1959, 98, 2, 353

58. - SCHAFER, SCRIVER, EFRON
Familial hyperprolinemia, cerebral dysfunction and renal anomalies occuring in a family with hereditary nephropathy and deafness
New Engl. J. Med, 1962, 267, 51

59. - SCHNEEGANS, ROHMER, LEVY-SILAGY, EL MEJJATI, SENGEL, STOEBNER, LAFORGUE
Contribution à l'étude du syndrome d'Alport, à propos d'un cas.
Annales de Pédiatrie 1971, 18, n° 12, 757

60. - SENGEL A., STOEBNER P.
Intracisternal granules in endothelial cells of human pathologic glomeruli
Virchows Arch. Abteilung, 1971, 7, 157

61. - SHAW R.F., GLOWER R.A.
Abnormal segregation in hereditary renal disease with deafness
American Journal of human genetic 1961, 13, 89

62. - SOHAR E.
A new heredo familial syndrom characterized by renal disease, inner ear deafness, and ocular changes
Harefuah 1954, 27, 161

63. - SOHAR E.
Renal disease, inner ear deafness, and ocular changes. A new heredo familial syndrom
Arch. intern. Med. 1956, 97, n° 5, 627

64. - STEPHENS F., PERKOFF G.
Partially sex linked dominant inheritance of interstitial pyelonephritis
American Journal of human genetics 1951, 3, 303

65. - STURTZ G., BURKE E.
Hereditary hematuria, nephropathy and deafness. Preliminary report
New Engl. J. Med. 1956, 254, n° 24, 1123

66. - STURTZ G., BURKE E.
Syndrom of hereditary hematuria nephropathy and deafness
Proc. Mayo Clin. (Rochester) 1958, 33, n° 11, 289

67. - TILIAKOS, VOULGARIDIS, GIALOFOS
Syndrome d'Alport ou nephrite héréditaire avec surdité
Presse Médicale 1964, 72, n° 26, 1567

68. - WHALEN R.E.
Hereditary nephropathy, deafness and renal foam cells
Amer. J. Med. 1961, 31, 171

69. - FUSITA S. et Coll.
Le syndrome d'Alport
Arch. Oto-laryng. 1969, 90, 453